

## **Anness II**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għaż-żamma tal-awtoritazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq jew għall-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, kif rilevanti**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

**Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti li fihom polymyxin** (ara Anness A u Anness I)

L-emergenza ta' batterji Gram-negattivi rezistenti għal diversi mediċini li jikkawżaw infezzjonijiet nosokomjali hija problema dejjem tikber madwar id-dinja. L-għażliet terapewtiċi limitati wasslu għal żieda fl-użu kliniku ta' colistin, antibijotiku ta' polymyxin żviluppat aktar minn 50 sena ilu u li żamm attività kontra numru ta' patoġeni rezistenti għal diversi mediċini. Dan jista' jkun minħabba l-użu parenterali limitat tiegħu, minħabba l-eżistenza ta' għażliet terapewtiċi aktar siguri u inqas newrotossici u nefrotossici. Bħala konsegwenza, l-informazzjoni eżistenti preklinika u klinika dwar il-farmakokinetika (PK) u l-farmakodinamika (PD) hija limitata, l-informazzjoni dwar il-prodott ma gietx aġġornata b'mod sinifikanti matul is-snin u l-korsijiet ta' dożaġġ li jintużaw illum mhumiex ibbażati fuq dejta PK/PD robusta. Fil-fatt, l-esperjenza klinika reċenti u d-dokumentazzjoni medika jindikaw il-ħtieġa urgenti li l-informazzjoni dwar il-prodotti tiġi aġġornata, b'mod partikolari l-indikazzjonijiet, ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ u l-informazzjoni PK/PD, kif enfasizzat mir-rapporti reċenti ta' effikaċja subottimali u l-emergenza ta' rezistenza għal colistin, b'mod partikolari meta jintuża bħala monoterapija. Barra minn hekk, id-differenzi madwar id-dinja fl-espressjoni tal-qawwa u d-doża tal-prodotti ta' colistin jistgħu jirriżultaw fi żbalji fil-medikazzjoni u jpoġġu l-pazjenti f'riskju.

Polymyxins bħalissa huma mniżżlin fost l-antimikrobiċi ferm importanti u fid-dawl tal-importanza li tiġi żgurata d-disponibbiltà ta' antibijotiċi effikaċi u siguri sabiex ikun hemm rispons effiċjenti għat-theddida maħluqa mit-tixrid ta' rezistenza għal antimikrobiċi, il-Kummissjoni Ewropea bdiet proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE fis-16 ta' Settembru 2013, li titlob lis-CHMP biex jagħti l-opinjoni tiegħu dwar il-benefiċċji/riskji ta' prodotti bbażati fuq polymyxin u l-ħtieġa għal miżuri regolatorji.

Is-CHMP iddeċieda li l-ħtieġa medika kienet l-akbar għal prodotti b'doża għolja għal użu parenterali u biex jingibdu man-nifs u l-kamp ta' applikazzjoni tar-reviżjoni għandu jkun limitat għal dawn il-prodotti mediċinali. Il-kamp ta' applikazzjoni tal-proċedura jinkludi prodotti mediċinali awtorizzati fil-livell nazzjonali u prodott mediċinali awtorizzati ċentralment, Colobreathe (trab xott biex jingibed man-nifs), awtorizzati fi Frar 2012. Fil-valutazzjoni tiegħu, is-CHMP irrevoda d-dejta kollha disponibbli, inkluż is-sottomissjonijiet mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kkonsulta lill-Grupp ta' Ħidma dwar il-Farmakokinetika u l-Grupp ta' Ħidma dwar il-Mard Infettiv.

Polymyxins huma grupp ta' antibijotiċi naturali li huma prodotti mill-batterju *Paenibacillus polymyxa*. Polymyxin E (imsejjaħ colistin) biss huwa approvat għall-użu kliniku fl-UE. Żewġ għamliet ta' colistin jintużaw klinikament: colistin sulphate u l-promediċina mikrobijoloġikament inattiva tiegħu, colistimethate sodium (CMS). Colistin għandu livell relattivament għoli ta' tossiċità assoċjata ma' għoti parenterali u għalhekk ġie żviluppat CMS għal użu parenterali u biex jingibed man-nifs. CMS għal użu parenterali huwa indikat għall-kura ta' infezzjonijiet serji kkawżati minn patoġeni Gram-negattivi filwaqt li CMS biex jingibed man-nifs huwa indikat għall-ġestjoni ta' infezzjonijiet pulmonari kroniċi minħabba *P. aeruginosa* f'pazjenti b'fibrozi ċistika.

Wara li rrevoda d-dejta kollha disponibbli, is-CHMP ikkunsidra li CMS u colistin jirrapprezentaw għażla terapewtika kruċjali fl-armamentarju disponibbli għat-tobba li jiktbu r-riċetti fil-kuntest tal-kura ta' infezzjonijiet ikkawżati minn patoġeni Gram-negattivi rezistenti għal diversi mediċini. Ġie rrevedut numru kbir ta' studji PK/PD flimkien ma' dejta minn esperjenza klinika u s-CHMP ikkunsidra d-dejta disponibbli bħala suffiċjenti biex tappoġġja r-reviżjonijiet tal-indikazzjoni kemm għal prodotti għal użu parenterali kif ukoll għal dawk li jingibdu man-nifs, f'konformità mal-esperjenza klinika u l-linji gwida terapewtiċi attwali. Kien hemm qbil li colistin jista' jintuża mingħajr restrizzjonijiet ta' età, iżda għall-kura ta' infezzjonijiet serji biss. Thassib ewlieni huwa li tinżamm l-effikaċja ta' colistin kontra patoġeni

reżistenti għal diversi mediċini u biex tiġi evitata s-selezzjoni ta' reżistenza li tirriżulta minn monoterapija u s-CHMP għalhekk laħaq qbil dwar rakkomandazzjonijiet għall-għoti flimkien ta' colistin parenterali ma' antibijotiċi oħra. Is-sezzjoni tal-pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata għet riveduta wkoll kollha kemm hi, għas-sottopopolazzjonijiet tal-pazjenti kollha, sabiex jiġu ddefiniti korsijiet ta' kura ottimali biex jintlaħqu konċentrazzjonijiet fil-plażma 'l fuq mill-konċentrazzjonijiet inibitorji minimi kritiċi. B'mod partikolari, is-CHMP ikkunsidra li għandha tinghata doża qawwija tal-bidu, biex jiġu żgurati konċentrazzjonijiet fil-plażma 'l fuq mill-konċentrazzjoni inibitorja minima sa mill-ewwel għoti. Madankollu, id-dejta kienet estremament limitata f'ċerti popolazzjonijiet ta' pazjenti u bħala riżultat, ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni soda għal pazjenti b'indeboliment renali, dwar terapija ta' sostituzzjoni renali jew b'indeboliment epatiku. Id-dejta kienet ukoll partikolarment limitata għall-pazjenti pedjatriċi.

Is-CHMP irreveđa l-mod ottimali li permezz tiegħu titfisser il-qawwa u d-doża ta' prodotti li fihom polymyxin u kien tal-opinjoni li fid-dawl tal-użu stabbilit ta' unitajiet internazzjonali (IU) fil-prattika klinika tal-UE u fil-Farmakopea Brittanika u Ewropea, l-informazzjoni dwar il-prodott tal-UE għal CMS għandha tibqa' titfisser f'IU. Madankollu, is-CHMP introduċa tabella ta' konverżjoni tal-kontenut tad-doża bejn CMS imfisser f'IU, CMS imfisser f'mg u CBA mfisser f'mg, biex titqajjem kuxjenza dwar il-modi differenti li permezz tagħhom tista' titfisser il-qawwa u d-doża biex it-tobba li jiktbu r-riċetti jiġu megħjunin jiksbu informazzjoni addizzjonali mid-dokumentazzjoni.

Is-CHMP irreveđa wkoll id-dejta dwar l-avvenimenti avversi osservati bl-użu ta' colistin u qabel li l-użu ta' colistin għal użu parenterali huwa assoċjat ma' nefrotossicità u newrotossicità, iżda kkunsidra li dawn ir-riskji għandhom jiġu bbilanċjati mar-riskju tal-marda sottostanti u l-mortalità għolja mill-kondizzjonijiet ikkurati u li jistgħu jitnaqqsu b'mod sodisfaċenti b'dikjarazzjonijiet fl-SmPC. Fl-aħħar nett, saru reviżjonijiet estensivi biex jirriflettu d-dejta farmakokinetika u farmakodinamika attwali, inkluż aġġornament tal-valuri kritiċi tal-EUCAST u l-lista ta' speċijiet suxxettibbli. Saru bidliet korrispondenti fil-fuljetti ta' tagħrif.

Bħala konklużjoni, is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-proporzjon tal-benefiċċji/riskji tal-prodotti bbażati fuq polymyxin inklużi fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura jibqa' wieħed pożittiv, sakemm il-bidliet, kif ikun applikabbli, isiru fl-informazzjoni dwar il-prodott tagħhom kif stabbilit fl-Anness III tal-opinjoni. Fir-rigward tal-prodott awtorizzat ċentralment, Colobreathe, is-CHMP ikkunsidra l-informazzjoni dwar il-prodott bħala aġġornata, bl-ebda ħtieġa għal reviżjoni.

Għalhekk, għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I, is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, li għalihom is-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III tal-opinjoni. Għal Colobreathe, imsemmi fl-Anness A, is-CHMP irrakkomanda ż-żamma tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, mingħajr ebda varjazzjoni fit-terminu tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

### **Raġunijiet għaż-żamma u l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, kif applikabbli**

Billi

- id-dejta eżistenti preklinika u klinika u l-informazzjoni dwar il-prodott, inklużi l-indikazzjonijiet, ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ u l-informazzjoni farmakokinetika u farmakodinamika għal prodotti bbażati fuq polymyxin fl-UE mhumiex aġġornati jew ibbażati fuq dejta robusta, kif enfasizzat minn rapporti reċenti ta' effikaċja subottimali u l-emergenza ta' reżistenza għal colistin,
- is-CHMP wettaq evalwazzjoni tal-benefiċċji/riskji ta' prodotti bbażati fuq polymyxin skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, li tirrevedi d-dejta kollha disponibbli, inklużi r-risponsi

sottomessi mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq matul il-proċedura u r-rakkomandazzjonijiet mill-gruppi ta' ħidma dwar il-Farmakokinetika u l-Mard Infettiv,

- is-CHMP ikkunsidra li colistimethate sodium u colistin jirrapprezentaw għażla terapewtika kruċjali fil-kuntest tal-kura ta' infezzjonijiet ikkawżati minn patoġeni Gram-negattivi rezistenti għal diversi mediċini,
- is-CHMP ikkunsidra li d-doża u l-qawwa ta' prodotti bbażati fuq polymyxin għandhom jibqgħu jitfissru f'unitajiet internazzjonali,
- is-CHMP ikkunsidra d-dejta disponibbli bħala suffiċjenti biex tappoġġja r-reviżjonijiet tal-indikazzjoni kemm għal prodotti mediċinali għal użu parenterali kif ukoll għal dawk li jinġibdu man-nifs, f'konformità mal-esperjenza klinika u l-linji gwida terapewtiċi attwali.
- is-CHMP ikkunsidra li r-riskji ta' nefrotossicità u newrotossicità osservati b'colistin għal użu parenterali għandhom jiġu bbilanċjati mar-riskju tal-marda sottostanti u l-mortalità għolja mill-kondizzjonijiet ikkurati u li jistgħu jitnaqqsu b'mod sodisfaċenti bi twissijiet u bir-rakkomandazzjonijiet fl-SmPC,
- is-CHMP għamel reviżjonijiet estensivi fl-SmPC biex jirrifletti d-dejta farmakokinetika jew farmakodinamika attwali, inkluż aġġornament tal-valuri kritiċi tal-EUCAST u l-lista' ta' speċijiet suxxettibbli,

Konsegwentement, il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji tal-prodotti bbażati fuq polymyxin inklużi fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura jibqa' wieħed pożittiv f'kundizzjonijiet normali ta' użu, wara li jsiru l-bidliet li sar qbil dwarhom fl-informazzjoni dwar il-prodott, kif applikabbli.